

未命名

Radioactive stent comprises coating of radioactive isotope for preventing restenosis of blood vessels

Patent Number: DE10112518

Publication date: 2002-09-19

Inventor(s): DINKELBORG LUDGER (DE); NOLL BERNHARD (DE); MUSCHICK PETER (DE); GOERNER HEIDEMARIE (DE)

Applicant(s): SCHERING AG (DE)

Requested Patent: DE10112518

Application Number: DE20011012518 20010309

Priority Number(s): DE20011012518 20010309

IPC Classification: A61M36/04

EC Classification: A61F2/06S, A61N5/10B1

Equivalents: WO02076524

Abstract

A radioactive stent is coated with a radioactive isotope which either: (a) emits beta -radiation with a range of at least 10 mm and an energy of more than 2 MeV; (b) has a half-life of less than 91 hours; or (c) has a half-life of 17 hours or less. Independent claims are also included for the following: (A) the production of a radioactive stent, comprising dipping a non-radioactive stent in a solution containing a radioactive isotope in ionic form, chemically depositing the isotope on the stent and subjecting the stent to sintering under high vacuum at 600-1100 deg C; (B) the production of a radioactive stent, comprising dipping a non-radioactive stent in a solution containing sulfuric acid and a radioactive isotope in ionic form, and chemically depositing the isotope on the stent; and (C) a radioactive stent produced by (A) or (B).

Data supplied from the esp@cenet database - 12



⑩ BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENT- UND
MARKENAMT

⑫ Offenlegungsschrift
⑩ DE 101 12 518 A 1

⑬ Int. Cl. 7:
A 61 M 36/04

Á? P P P D P ½ ¼ à
⑪ Aktenzeichen: 101 12 518.6
⑫ Anmeldetag: 9. 3. 2001
⑬ Offenlegungstag: 19. 9. 2002

⑪ Anmelder:
Schering AG, 13353 Berlin, DE

⑫ Erfinder:
Dinkelborg, Ludger, Dr., 13465 Berlin, DE; Muschick,
Peter, Dr., 16321 Ladeburg, DE; Noll, Bernhard, Dr.,
01705 Freital, DE; Görner, Heidemarie, 01157
Dresden, DE

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

⑮ Radioaktiv beschichtete Stents
⑯ Es werden neue, radioaktive Stents sowie Verfahren zu
deren Herstellung beschrieben.

DE 101 12 518 A 1

DE 101 12 518 A 1

Beschreibung

[0001] Die Erfindung betrifft neue radioaktiv beschichtete Stents sowie Verfahren zu deren Herstellung.

[0002] Radioaktiv beschichtete Stents sowie Verfahren zu deren Herstellung wurden bereits in den Patenten DE 197 24 223, DE 197 24 229, DE 197 24 230 sowie in der Patentanmeldung WO 98/48851 beschrieben. Die dort beschriebenen Stents werden als Gefäßimplantate zur Verhinderung der Restenose eingesetzt.

[0003] Ein unerwünschter Nebeneffekt nach Stentimplantation ist, daß man häufig an den Stentenden nach einer gewissen Zeit eine Restenose beobachtet, die in der Fachwelt als "candy wrapper"-Effekt bezeichnet wird (Albiero et al. Edge Restenosis After Implantation of High Activity P-32 Radioactive beta-emitting stents, Circulation 2000, 101: 2454-2457). Das bedeutet, dass im Stentinneren die Restenose zwar verhindert wird, es an den Stentenden jedoch nach einer gewissen Zeit zu einer Restenose des Blutgefäßes kommt. Bisher sind keine Stents bekannt, die zuverlässig die Restenose nicht nur im Inneren des Stents, sondern auch an dessen äußeren Enden verhindern.

[0004] Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es daher, neue, verbesserte radioaktive Stents bereitzustellen, nach deren Implantation der "candy wrapper"-Effekt nicht mehr auftritt, und die die Restenose sowohl innerhalb des Stents als auch an dessen Enden zuverlässig verhindern. Eine weitere Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es, neue, verbesserte und einfacher durchzuführende Verfahren zur Herstellung radioaktiver Stents bereitzustellen.

[0005] Diese Aufgaben werden durch die neuen radioaktiven Stents und den Verfahren zu deren Herstellung gelöst, wie sie in den Patentansprüchen definiert sind.

[0006] Überraschend wurde gefunden, dass Stents, welche mit radioaktiven Isotopen beschichtet sind, welche β -Strahlung mit einer Reichweite von mindestens 10 mm und einer maximalen Energie größer als 2 MeV abgeben, in Tierversuchen keine "candy wrapper"-Effekte zeigen und die Restenose sowohl im Inneren des Stents, als auch an dessen Enden zuverlässig verhindern. Ein geeignetes Isotop ist z. B. Re-188, welches eine Reichweite von 11 mm und eine Energie von 2,11 MeV aufweist. Die kurze Halbwertszeit unter 91 Stunden, im Falle des Re-188 von ca. 17 Stunden, trägt ebenfalls dazu bei, dass die Restenose an den Stentenden nicht induziert wird.

[0007] Die Herstellung der radioaktiven Stents erfolgt nach neuen, verbesserten Verfahren.

[0008] Bei den bekannten Verfahren zur Herstellung radioaktiver Stents wird ein nichtradioaktiver Stent in eine Lösung, die das radioaktive Isotop in ionischer Form enthält, getaucht, und das Isotop wird dann chemisch auf dem Stent abgeschieden.

[0009] Es wurde überraschend gefunden, dass die radioaktiven Stents verbesserte Eigenschaften aufweisen, wenn man sie nach der Abscheidung des radioaktiven Metalls einem Sinterungsprozess im Hochvakuum bei 600 bis 1100°C unterzieht. Durch diesen Sinterungsprozess wird die zunächst metastabil aufgetragene Radioaktivität fixiert, so dass man den Stent besser handhaben kann und er die Aktivität nach Implantation nicht verliert. Die abgeschiedene Schicht wird dadurch mechanisch stabil fixiert, so dass sich die Radioaktivität nicht mehr allein durch Waschen in Wasser oder Ethanol entfernen lässt. Außerdem verbessert sich das Aussehen der Oberfläche der Stents von matt-schwarz zu matt-metallisch, was ein Indiz für eine glattere Oberfläche ist.

[0010] Bei dem neuen, verbesserten Verfahren wird zunächst ein nichtradioaktiver Stent in eine Lösung, die das ra-

dioaktive Isotop, vorzugsweise Re-188 enthält, getaucht. Vorzugsweise wird das Perhenat in physiologischer Kochsalzlösung bereitgestellt. Anschließend wird zur Lösung Salzsäure (HCl) zugesetzt, so dass im Ergebnis die Markierungslösung 1 M HCl enthält. Das Reaktionsgefäß wird danach dicht verschlossen und einige Minuten auf ca. 100°C erhitzt. Nach dem Abkühlen wird der Stent entnommen und in einem weiteren Verarbeitungsschritt im Hochvakuum (< 10^{-3} Torr) auf 600 bis 1100°C, vorzugsweise auf ca. 950°C, erhitzt.

[0011] Das Ausheizen im Hochvakuum (< 10^{-3} Torr) bei ca. 950°C führt zu einer deutlich verbesserten Oberflächenbeschaffenheit der Stents. Findet der Ausheizschritt bei Normaldruck (760 Torr) statt, dann geht bereits während des Ausheizens ein großer Teil der Aktivität (60-80%) verloren. Die Oberfläche der Stents wird sichtbar geschädigt. Findet das Erhitzen in Inertgasatmosphäre (Argon, Stickstoff, Helium) statt, dann zeigen die so behandelten Stents nach Inkubation in physiologischer Kochsalzlösung rotbraune Beläge und die Inkubationslösungen rotbraune Niederschläge.

[0012] Die elektronenmikroskopische Aufnahme (500fache Vergrößerung) der Oberflächen der nach dem verbesserten Verfahren markierten Stents zeigen noch eindeutige Korngrenzen, die etwa mit denen der unbehandelten Stents vergleichbar sind. Mit bloßem Auge erscheinen die Oberflächen etwas matter.

[0013] Bei einem alternativen Herstellungsverfahren wird zunächst ein nichtradioaktiver Stent in eine Lösung, die das radioaktive Isotop, vorzugsweise Re-188 enthält, getaucht.

[0014] Vorzugsweise wird das Perhenat in physiologischer Kochsalzlösung bereitgestellt. Anstelle von Salzsäure werden in diesem alternativen Verfahren andere Säuren wie z. B. Schwefelsäure verwendet. In diesem Fall kann der anschließende Erhitzungsschritt im Vakuum entfallen. Im Anschluss können sich ein Waschschnitt z. B. in verdünntem oder unverdünntem Ethanol sowie ein Sterilisationsvorgang z. B. in einem Trockenschrank oder Sterilisator anschließen. Der Sterilisationsvorgang wird bei 180 bis 220°C, vorzugsweise bei ca. 200°C durchgeführt. Bei diesem alternativen Herstellungsverfahren kann der Ausheizungsschritt im Hochvakuum entfallen.

[0015] Bei den in schwefelsaurer Lösung markierten Stents ist unter dem Mikroskop (16 fache Vergrößerung) kein abgeschiedener Belag zu erkennen, die Oberfläche ist silbrigglänzend und nur die Korngrenzen heben sich im Vergleich zum unbehandelten Stent hervor. Durch den Sterilisationsvorgang tritt keine signifikante Veränderung der Oberfläche auf.

[0016] Als nichtradioaktive Stents werden handelsübliche Stents, wie z. B. der Wallstent, der Palmaz bzw. Palmaz-Schatz-Stent, der Wiktor-Stent, der AVE-Stent, der GFX-Stent, der Multilink-Stent, der Radius-Stent, der NIR-Stent, der Jomed-Stent, der Angiomed-Stent, der Nitinol-Stent und andere Stents eingesetzt. Bevorzugt sind Metallstents.

[0017] Mit den so hergestellten Stents wurden Inkubationsversuche in menschlichem Blut bzw. in physiologischer Kochsalzlösung durchgeführt. Stents, die unter den optimierten Bedingungen markiert wurden, behalten nach 66 h Inkubation in Human-Vollblut bzw. physiologischer Kochsalzlösung bei 37°C noch mehr als 90% der aufgebrachten Radioaktivität.

[0018] Die Analyse der chemischen Zusammensetzung der Stentoberflächen ergab, daß der Markierungsschritt mit einer Anreicherung der Elemente Molybdän, Silizium und Rhenium (gemessen an ^{186}Re -markierten Stents) an den Stentoberflächen verbunden ist, die wesentliche Bestandteile des Stent-Edelstahls sind.

[0019] Teile des nichtradioaktiven Stents können vor dem

Eintauchen in die Lösung, welche das radioaktive Isotop enthält, mit Lack beschichtet werden. Es konnte gezeigt werden, daß an den so beschichteten Stellen nach dem Sinterungsprozess keine bzw. nur wenig Radioaktivität gemessen wird. Lackspuren sind nach dem Sinterungsprozess nicht mehr auf dem Stent vorhanden. So gelingt es, die Aktivität der Stents regional unterschiedlich und individuell zu gestalten. Stents, die an den Enden mehr oder weniger Aktivität im Vergleich zu der restlichen Stentfläche aufweisen, können so hergestellt werden ("cold end" oder "hot end" stents).

[0019] In einer Schweinestudie mit 16 Schweinen wurden a) zwei Re-186 beschichtete koronare, 16 mm lange, Stents in den Ramus interventricularis anterior (RIVA) und Ramus circumflexus (RCX) der linken Koronararterie und b) zwei Re-186 beschichtete periphere, 58 mm lange, implantiert.

[0020] Bei der Nachuntersuchung (Angiographic und Ultraschall) wurde bei den koronaren Stents (Gruppe a) im Gegensatz zur Kontrolle gefunden, daß Re-186 beschichteten Stents an beiden Stentenden neue stenotische Läsionen ("edge or candy wrapper" Effekte) entwickelten, während das primär zu behandelnde Gefäßsegment im Stent selbst (target lesion) frei von einer Restenose war.

[0021] Überraschenderweise wurde bei einer weiteren Schweinestudie, die mit Stents gleicher Abmessungen durchgeführt wurde, welche jedoch statt mit Re-186 mit Re-188 beschichtet waren, bei der Nachuntersuchung gefunden, daß die Re-188 beschichtete Stents sowohl die Restenose an den Stentenden als auch die im Stent selbst sowohl in den Herzkrankgefäßen als auch in den peripheren Gefäßen (Gruppen a) und b)) zuverlässig verhindern. Die erforderliche Aufgabe wurde also gelöst.

[0022] In den nachfolgenden Beispielen wird die Herstellung der radioaktiven Stents sowie deren Wirksamkeit in vivo detailliert beschrieben.

Beispiele

Beispiel 1

[0023] Ein Palmaz-Stent (20 mm, Johnson&Johnson) bzw. ein coronarer Wave Stent (16 mm, JoMed) wird mit 1,5 ml Markierungslösung, bestehend aus x ml [¹⁸⁶Re] bzw. [¹⁸⁸Re] Natriumperrhenatlösung, x ml 2 M HCl und y ml 1 M HCl (2x + y = 1,5 ml), überschichtet. Das Reaktionsgefäß wird dicht verschlossen und 10–15 min bei 100°C erhitzt. Danach wird das Reaktionsgefäß im Eisbad auf Zimmertemperatur abgekühlt, der Stent entnommen und in Ethanol von anhaftender Markierungslösung und leicht ablösbarer Radioaktivität abgespült. Ca. 20% der zunächst abgeschiedenen Aktivität, diese beträgt je nach Markierungsdauer ca. 40–60% des in der Markierungslösung vorgelegten [¹⁸⁸Re]/[¹⁸⁶Re] Natriumperrhenats, werden dabei abgelöst. Um diese metastabil aufgetragene Aktivität zu fixieren, müssen die Stent anschließend in eine Quarzampulle überführt und im Hochvakuum (< 10⁻³ Torr) 15 min bei 950°C erhitzt werden. Beim Erhitzen werden ca. 2–5% der Radioaktivität vom Stent entfernt. Die Gesamt-Markierungsausbeute beträgt je nach Markierungsdauer ca. 30–45%.

Beispiel 2

[0024] Ein Palmaz-Stent (58 mm, Johnson&Johnson) bzw. ein peripherer Wave Stent (58 mm, JoMed) wird mit 4,5 ml Markierungslösung, bestehend aus x ml [¹⁸⁶Re] bzw. [¹⁸⁸Re] Natriumperrhenatlösung, x ml 2 M HCl und y ml 1 M HCl (2x + y = 4,5 ml), überschichtet. Das Reaktionsgefäß wird dicht verschlossen und 10–15 min bei 100°C erhitzt.

Danach wird das Reaktionsgefäß im Eisbad auf Zimmertemperatur abgekühlt, der Stent entnommen und in Ethanol von anhaftender Markierungslösung und leicht ablösbarer Radioaktivität abgespült. Ca. 20% der zunächst abgeschiedenen Aktivität, diese beträgt je nach Markierungsdauer ca. 40–60% des in der Markierungslösung vorgelegten [¹⁸⁸Re]/[¹⁸⁶Re] Natriumperrhenats, werden dabei abgelöst.

Um diese metastabil aufgetragene Aktivität zu fixieren, müssen die Stent anschließend in eine Quarzampulle überführt und im Hochvakuum (< 10⁻³ Torr) 15 min bei 950°C erhitzt werden. Beim Erhitzen gehen ca. 2–5% der Radioaktivität vom Stent ab. Die Gesamt-Markierungsausbeute beträgt je nach Markierungsdauer ca. 30–45%.

Beispiel 3

[0025] Ein Palmaz-Stent (20 mm, Johnson&Johnson) bzw. ein coronarer Wave Stent (16 mm, JoMed) wird an beiden Enden in einen Lack (Zaponlack) getaucht und jeweils 2–4 mm mit einer Lackschicht versehen. Der Lack wird an der Luft oder im Warmluftstrom getrocknet.

[0026] Der so behandelte Stent wird mit 1,5 ml Markierungslösung, bestehend aus x ml [¹⁸⁶Re] bzw. [¹⁸⁸Re] Natriumperrhenatlösung, x ml 2 M HCl und y ml 1 M HCl (2x + y = 1,5 ml), überschichtet. Das Reaktionsgefäß wird dicht verschlossen und 10–15 min bei 100°C erhitzt. Danach wird das Reaktionsgefäß im Eisbad auf Zimmertemperatur abgekühlt, der Stent entnommen und in Aceton von dem Lack an den Stentenden, anhaftender Markierungslösung und leicht ablösbarer Radioaktivität abgespült. Ca. 20% der zunächst abgeschiedenen Aktivität, diese beträgt je nach Markierungsdauer ca. 40–60% des in der Markierungslösung vorgelegten [¹⁸⁸Re]/[¹⁸⁶Re] Natriumperrhenats, werden dabei abgelöst. Um diese metastabil aufgetragene Aktivität zu fixieren, wird der Stent anschließend in eine Quarzampulle überführt und im Hochvakuum (< 10⁻³ Torr) 15 min bei 950°C erhitzt. Beim Erhitzen werden ca. 2–5% der Radioaktivität vom Stent entfernt. Die Gesamt-Markierungsausbeute beträgt je nach Markierungsdauer ca. 30–45%.

Beispiel 4

[0027] Ein Palmaz-Stent (58 mm, Johnson&Johnson) bzw. ein peripherer Wave Stent (58 mm, JoMed) wird an beiden Enden in einen Lack (Zaponlack) getaucht und jeweils 2–6 mm mit einer Lackschicht versehen. Der Lack wird an der Luft oder im Warmluftstrom getrocknet mit 4,5 ml Markierungslösung, bestehend aus x ml [¹⁸⁶Re] bzw. [¹⁸⁸Re] Natriumperrhenatlösung, x ml 2 M HCl und y ml 1 M HCl (2x + y = 4,5 ml), überschichtet. Das Reaktionsgefäß wird dicht verschlossen und 10–15 min bei 100°C erhitzt. Danach wird das Reaktionsgefäß im Eisbad auf Zimmertemperatur abgekühlt, der Stent entnommen und in Aceton von dem Lack an den Stentenden, von anhaftender Markierungslösung und leicht ablösbarer Radioaktivität abgespült.

Ca. 20% der zunächst abgeschiedenen Aktivität, diese beträgt je nach Markierungsdauer ca. 40–60% des in der Markierungslösung vorgelegten [¹⁸⁸Re]/[¹⁸⁶Re] Natriumperrhenats, werden dabei abgelöst. Um diese metastabil aufgetragene Aktivität zu fixieren, müssen die Stent anschließend in eine Quarzampulle überführt und im Hochvakuum (< 10⁻³ Torr) 15 min bei 950°C erhitzt werden. Beim Erhitzen gehen ca. 2–5% der Radioaktivität vom Stent ab. Die Gesamt-Markierungsausbeute beträgt je nach Markierungsdauer ca. 30–45%.

DE 101 12 518 A 1

5

Beispiel 5

[0028] Ein Palmaz-Stent (20 mm, Johnson&Johnson) bzw. ein coronarer Wave Stent (16 mm, JoMed) wird mit 1,5 ml Markierungslösung (steriles Re-Generatoreluat in physiologischer Kochsalzlösung, bestehend aus x ml [¹⁸⁶Re] bzw. [¹⁸⁸Re] Natriumperhenatlösung, x ml 2 M H₂SO₄ und y ml 1 M H₂SO₄ ($2x + y = 1,5$ ml), überschichtet. Das Reaktionsgefäß wird dicht verschlossen und 10–15 min bei 100°C erhitzt. Danach wird das Reaktionsgefäß im Eisbad auf Zimmertemperatur abgekühlt. Der Stent wird entnommen und in ein Reaktionsgefäß, das 2 ml wässriges Ethanol (z. B. 50%ig) enthält, gelegt. Eventuell kann in einem Ultraschallbad leicht ablösbare Radioaktivität vom Stent abgespült werden. Ca. 30–50% der zunächst abgeschiedenen Aktivität werden dabei abgelöst. Die Markierungsausbeute beträgt je nach Markierungsdauer ca. 10% des in der Markierungslösung vorgelegten [¹⁸⁶Re]/[¹⁸⁸Re] Natriumperhenats. Der Stent wird dann in einem Trockenschrank/Sterilisator auf ca. 200°C erhitzt und liegt anschließend in sterilisierter Form vor.

Beispiel 6

[0029] Ein Palmaz-Stent (58 mm, Johnson&Johnson) bzw. ein peripherer Wave Stent (58 mm, JoMed) wird mit 4,5 ml Markierungslösung, bestehend aus x ml [¹⁸⁶Re] bzw. [¹⁸⁸Re] Natriumperhenatlösung, x ml 2 M H₂SO₄ und y ml 1 M H₂SO₄ ($2x + y = 4,5$ ml), überschichtet. Das Reaktionsgefäß wird dicht verschlossen und 10–15 min bei 100°C erhitzt. Danach wird das Reaktionsgefäß im Eisbad auf Zimmertemperatur abgekühlt. Der Stent wird entnommen und in ein Reaktionsgefäß, das 2 ml wässrigem Ethanol (z. B. 50%ig) enthält, gelegt. In einem Ultraschallbad wird leicht ablösbare Radioaktivität vom Stent abgespült. Ca. 30–50% der zunächst abgeschiedenen Aktivität werden dabei abgelöst. Die Markierungsausbeute beträgt je nach Markierungsdauer ca. 10% des in der Markierungslösung vorgelegten [¹⁸⁶Re]/[¹⁸⁸Re] Natriumperhenats. Der Stent wird dann in einem Trockenschrank/Sterilisator auf ca. 200°C erhitzt und liegt anschließend in sterilisierter Form vor.

Beispiel 7

Re-186 markierte Stents am Tiermodell Schwein

Tiere

Göttinger Minischweine, männl., ca. 30 kg, n = 17

Narkose

Einleitung der Narkose: Ketamin 10 mg/kg, Stresnil 4 mg/kg, Ketamin 10 mg/kg i. m. und Ketamin 200 mg, Valium 5 mg i. v.

Narkose während der OP: Fentanyl/Droperidol und Lachgas/Sauerstoff 3 : 1 (0.8/2.4 ml) mit Enflurane 1,5–2%

Prämedikation

1d vor der OP 500 mg Aspirin p. o. und 300 mg Clopidrogel p. o.

Medikation

Am Tag der OP: 5 ml Aspisol (500 mg) i. v., 1 ml (5000 IE) Liquemin i. a., 3 ml (150 µg) Nitroglycerin i. a., 1,7 ml Tardomyocel i. m.

6

An weiteren Tagen bis zur Tötung: 1 x täglich 75 mg Clopidrogel und 100 mg ASS p. o.

Stents

a) Coronare Jomed-Stents 16 mm auf 3.5 mm dilatiert, beschichtet mit Re-186 nach oben beschriebenem Verfahren mit Sinterungsprozeß:

für RIVA: 10.9 ± 1.58 MBq (n = 9)

für RCX: 18.1 ± 1.6 MBq (n = 8)

b) Periphere Jomed-Stents 58 mm auf 7 mm dilatiert, beschichtet mit Re-186 nach oben beschriebenem Verfahren mit Sinterungsprozeß:

für linke Carotiden: 77.5 ± 10.4 MBq (n = 9)

für rechte Carotiden: 136.8 ± 4.7 MBq (n = 8)

c) Unbehandelte coronare RIVA(n = 8)/RCX(n = 8) und periphere (n = 12) Stents als Kontrolle

Versuchsdurchführung

[0030] Die Tiere werden mittels einer i. m. Narkose anarkotisiert. Danach wird ein venöser Zugang in eine Ohrvene gelegt und über diesen Zugang die Narkose intravenös eingestellt.

[0031] Der Tubus (Gr. 10, Fa. Rüsch) wird mit einem Gleitmittel (Meaverin®Gel) benetzt und mit Hilfe eines Zungenspatels (Laryngoskop) in die Lufröhre eingesetzt und mit dem Ballon des Tubus fixiert.

[0032] Die Innenschenkel der Hinterläufe werden rasiert, das Tier mit einem sterilen OP-Tuch abgedeckt und die rasierten Stellen mit einer jodhaltigen Tinktur (Braunol 2000) desinfiziert.

[0033] Mit Hilfe einer Punktionsnadel, unter Ultraschallkontrolle, wird die Arteria femoralis punktiert.

[0034] Über einen Führungsdräht wird die Schleuse (Fa. Cordis F8-Avanti Einführbesteck) eingeführt und fixiert. Um eine Blutgerinnungsbildung zu verhindern, werden 100 IE/kg Liquemin intraarteriell gegeben.

[0035] Über die Schleuse wird ein Führungskatheter vorgeschoben, um den Ballonkatheter unbeschädigt vorschreiben zu können.

[0036] Unter Röntgenkontrolle wird die rechte und linke Carotide mittels Ballonkatheter Gr. 8 durch dreimaliges Aufdrücken auf 8 bar geschädigt. Danach werden die Stents mit Hilfe eines Ballonkatheters Gr. 7 gesetzt und der Katheter auf 8 bar für 30 s aufgedrückt. Anschließend erfolgt eine Kontrollangiographie.

[0037] Die coronaren Stents werden jeweils ohne Vordilatation der Gefäße in den Ramus circumflexus (RCX) und

[0038] Ramus intraventricularis anterior (RIVA) mittels eines Ballonkatheters Gr. 3 und Dilatation auf 10 bar für 30 s unter Röntgenkontrolle gesetzt. Anschließend erfolgt eine Kontrollangiographie. Bei der Arbeit an den Coronarien wird Nitroglycerin nach Bedarf bei auftretenden Spasmen gegeben.

[0039] Nach Versuchsende wird die Schleuse gezogen und ein Druckverband angelegt. Es werden 500 mg Aspisol und 1.7 ml Tardomyocel intramuskulär verabreicht.

[0040] Bis zur spontanen Eigenatmung wird das Tier mit Raumluft beatmet. Danach wird der Tubus gezogen.

[0041] Die Stabilität der Re-186-Beschichtung wird mittels Gammakamera (Elscint SP-4 HR, Energie: 63 keV/136 keV) nach OP-Ende und 2 h post Stentapplikation untersucht. Die Tiere werden für diese Zeit mit Ketamin i. v. nach Bedarf in Narkose gehalten. Das Aufwachen der Tiere erfolgt unter Beobachtung im eigenen Käfig mit Futter und Wasser.

DE 101 12 518 A 1

7

Nachuntersuchung

3 Wochen nach Stentimplantation
 [0041] Die Tiere werden mittels einer i. m. Narkose an-narkotisiert. Danach wird ein venöser Zugang in eine Ohr-vene gelegt und über diesen Zugang die Narkose intravenös eingestellt.
 [0042] Der Tubus (Gr. 10, Fa. Rüsch) wird mit einem Gleitmittel (Meaverin®Gel) benetzt und mit Hilfe eines Zungenspatels (Laryngoskop) in die Luftröhre eingesetzt und mit dem Ballon des Tubus fixiert.
 [0043] Die Innenschenkel der Hinterläufe werden rasiert, das Tier mit einem sterilen OP-Tuch abgedeckt und die rasierten Stellen mit einer jodhaltigen Tinktur desinfiziert.
 [0044] Mit Hilfe einer Punktionsnadel und unter Ultra-schallkontrolle wird die Arteria femoralis punktiert.
 [0045] Über einen Führungsdräht wird die Schleuse. (Fa. Cordis F8-Avanti Einführbesteck) eingeführt und fixiert.
 [0046] Um eine Blutgerinnung zu verhindern, werden 100 IE/kg Liquemin intraarteriell gegeben.
 [0047] Ein Führungskatheter wird in die gestenteten Ge-fäße vorgesoben und die Gefäße mittels Angiographie (Ultravist-370 Fa. Schering) und IVUS Ultraschalluntersu-chung dargestellt. Bei der Untersuchung an den Herzkranz-gefäßen wird Nitroglycerin nach Bedarf bei auftretenden Spasmen gegeben.
 [0048] Nach Versuchsende wird die Schleuse gezogen und ein Druckverband angelegt. Bis zur spontanen Eigenatmung wird das Tier mit Raumluft beatmet. Danach wird der Tubus gezogen.
 [0049] Das Aufwachen der Tiere erfolgt unter Beobach-tung im eigenen Käfig mit Futter und Wasser.

Stententnahme

6 Monate nach Stentimplantation
 [0050] Die Tiere werden mittels einer i. m. Narkose an-narkotisiert. Danach wird ein venöser Zugang in eine Ohr-vene gelegt und über diesen Zugang die Narkose intravenös eingestellt.
 [0051] Zusätzlich wird Narcoren (4 ml) und Fentanyl/ Droperidol (0.1/5 mg) i. v. verabreicht. Zur Verhinderung von Thrombenbildung, werden 1000 IE Liquemin i. v. gege-ben. Die Tiere werden mit 20 ml KCl (7.45%ig) i. v. getö-tet.
 [0052] Danach erfolgt die Entnahme der gestenteten Ge-fäßstücke, welche gespült und mit formalinhaltiger Fixierlösung (2% Paraformaldehydlösung in Cacodylat Puffer) fi-xiert werden.
 [0053] Anschließend werden histologische Untersuchun-gen der Gefäße im Stentbereich und deren Beurteilung durchgeführt.

Ergebnisse

[0054] Die in-stent Restenose wurde sowohl in beiden Be-reichen der linken Coronarie als auch in den Karotiden si-gnifikant unterdrückt. Stellvertretend für jedes Verumtier können bei den eingesetzten Dosierungen von Re-186 Randeffekte (candy-wrapper) in allen untersuchten Gefäß-provenienzen beobachtet werden.

Beispiel 8

Schweinstudie Re-186 cold-end Stents und niedrigere Do-sierung

8

Tiere

5 Göttinger Minischweine, männl., ca. 30 kg, n = 4 (gültig für Beispiel 8 und 9).

Narkose

Fentanyl/Droperidol und Lachgas/Sauerstoff 3 : 1 (0.8/2.4 ml) mit Enflurane 1,5–2%

Prämedikation

1d vor der OP 500 mg Aspirin p. o. und 300 mg Clopidrogel p. o.

Medikation

Am Tag der OP: 5 ml Aspisol (500 mg) i. v., 1 ml (5000 IE) Liquemin i. a., 3 ml (150 µg) Nitroglycerin, 1.7 ml Tardo-myocel

20 An weiteren Tagen bis zur Tötung: 1 x täglich 75 mg Chlo-pidrogel und 100 mg ASS p. o.

Stents

a) Coronare Jomed-Stents 16 mm auf 3.5 mm dilatiert, beschichtet nach oben beschriebenem Verfahren mit Sinterungsprozeß:

Re-186 komplett: 0.8/1.9 MBq (RCX/RIVA)

b) Periphere Jomed-Stents 58 mm auf 7 mm dilatiert, beschichtet nach oben beschriebenem Verfahren mit Sinterungsprozeß:

Re-186 cold end: 12/27 MBq (re A. c./re A. c.)*

komplett: 11/28 MBq (li A. c./li A. c.)*

*rechte Arteria carotis communis (re A. c.), linke Arte-ria carotis communis (li A. c.)

c) Die Kontrolle (n = 1, li A. c.) ist mit kaltem Rhe-nium (Verfahren wie oben beschrieben, mit Sinterungs-prozeß) beschichtet (gültig für Beispiel 8 und 9).

40 Cold end Stents besitzen auf jeder Seite ein 4 mm langes Stück ohne Aktivität (Herstellung siehe Beispiel 3 und 4).

Durchführung

45 siehe Beispiel 7

Nachuntersuchung

50 4 Wochen nach Stentimplantation
 siehe Beispiel 7

Ergebnis

55 55 [0055] Auch bei diesen reduzierten Re-186-Dosierungen konnte im Gegensatz zu den Kontrollen keine in-stent Re-stenose sowohl in den peripheren als auch in den coronaren Arterien beobachtet werden. In den Karotiden konnten auch keine Randeffekte beobachtet werden. In der linken Coro-na-rarterie traten jedoch auch bei dieser erniedrigten Dosierung Randeffekte auf. Bei den "cold end stents" wurden Randef-fekte im Bereich der Stentenden beobachtet. Die mit dem beschriebenen Verfahren markierten Stents, die ohne Radio-aktivität eingesetzt wurden, zeigen im Vergleich zur Kon-trôle (siehe Beispiel 7) keine erhöhte Restenosebildung.

60 60 65

DE 101 12 518 A 1

9

10

Beispiel 9

Schweinestudie Re-188

Tiere	5	3. Radioaktive Stents, beschichtet mit radioaktiven Isotopen mit einer Halbwertszeit von 17 Stunden oder weniger.
Göttinger Minischweine, männl., ca. 30 kg, n = 4 (gültig für Beispiel 8 und 9).		4. Radioaktive Stents gemäß einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass das radioaktive Isotop Re-188 ist.
Narkose	10	5. Verfahren zur Herstellung radioaktiver Stents, bei dem ein nichtradioaktiver Stent in eine Lösung, die das radioaktive Isotop in ionischer Form enthält, getaucht wird, und das Isotop dann chemisch auf dem Stent abgeschieden wird, dadurch gekennzeichnet, dass der radioaktive Stent anschließend einem Sinterungsprozess im Hochvakuum bei 600 bis 1100°C unterzogen wird.
Fentanyl/Droperidol und Lachgas/Sauerstoff (0.8/2.4 ml) mit Enflurane 1,5–2%	3 : 1	6. Verfahren gemäß Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, dass das Hochvakuum ein Vakuum < 10 ⁻³ Torr ist.
Prämedikation	15	7. Verfahren gemäß Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, dass der Sinterungsprozess bei 950°C durchgeführt wird.
1d vor der OP 500 mg Aspirin p. o. und 300 mg Clopidrogel p. o.		8. Verfahren gemäß Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, dass das radioaktive Isotop β-Strahlung mit einer Reichweite von mindestens 10 mm und einer Energie größer als 2 MeV abgibt.
Medikation	20	9. Verfahren gemäß Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, dass das radioaktive Isotop eine Halbwertszeit von weniger als 91 Stunden hat.
Am Tag der OP: 5 ml Aspisol (500 mg) i. v., 1 ml (5000 IE) Liquemin i. a., 3 ml (150 µg) Nitroglycerin, 1,7 ml Tardomyocel		10. Verfahren gemäß Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, dass das radioaktive Isotop eine Halbwertszeit von 17 Stunden oder weniger hat.
An weiteren Tagen bis zur Tötung: 1 × täglich 75 mg Clopidrogel und 100 mg ASS p. o.	25	11. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 8 bis 10, dadurch gekennzeichnet, dass das radioaktive Isotop Re-188 ist.
Stents		12. Verfahren zur Herstellung radioaktiver Stents, bei dem ein nichtradioaktiver Stent in eine Lösung, die das radioaktive Isotop in ionischer Form enthält, getaucht wird, und das Isotop dann chemisch auf dem Stent abgeschieden wird, dadurch gekennzeichnet, dass die Lösung Schwefelsäure enthält.
a) Coronare Jomed-Stents 16 mm auf 3,5 mm dilatiert, beschichtet nach oben beschriebenem Verfahren mit Sinterungsprozeß: Re-188 cold end: 0,8/1,7 MBq (RIVA/RIVA) komplett: 1,5/3 MBq (RCX/RCX)	30	13. Verfahren gemäß Anspruch 12, dadurch gekennzeichnet, dass die Lösung zusätzlich Kochsalz enthält.
b) Periphere Jomed-Stents 58 mm auf 7 mm dilatiert, beschichtet nach oben beschriebenem Verfahren mit Sinterungsprozeß: Re-188 cold end: 18 MBq ((li A. c.) komplett: 21 MBq (re A. c.)	35	14. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 12 oder 13, dadurch gekennzeichnet, dass der Stent in einem weiteren Verarbeitungsschritt in einem Trockenschrank oder einem Sterilisator auf 180 bis 220°C erhitzt wird.
c) Die Kontrolle (n = 1, li A. c.) ist mit kaltem Rhenium beschichtet (gültig für Beispiel 8 und 9).	40	15. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 12 bis 14, dadurch gekennzeichnet, dass das radioaktive Isotop β-Strahlung mit einer Reichweite von mindestens 10 mm und einer Energie größer als 2 MeV abgibt.
[0056] Cold end Stents besitzen auf jeder Seite ein 4 mm langes Stück ohne Aktivität	45	16. Verfahren einem der Ansprüche 12 bis 15, dadurch gekennzeichnet, dass das radioaktive Isotop eine Halbwertszeit von weniger als 91 Stunden hat.
Durchführung		17. Verfahren einem der Ansprüche 12 bis 15, dadurch gekennzeichnet, dass das radioaktive Isotop eine Halbwertszeit von 17 Stunden oder weniger hat.
siehe Beispiel 7		18. Verfahren einem der Ansprüche 12 bis 15, dadurch gekennzeichnet, dass das radioaktive Isotop Re-188 ist.
Nachuntersuchung	50	19. Radioaktive Stents, hergestellt nach einem Verfahren gemäß einem der Ansprüche 5 bis 18.
4 Wochen nach Stentimplantation, siehe Beispiel 7		20. Radioaktive Stents gemäß Anspruch 19, dadurch gekennzeichnet, dass die Stentenden eine andere Radioaktivität als die Stentmitte aufweisen.
Ergebnis	55	21. Verwendung von Re-188 zur Beschichtung von Stents, welche die Restenose eines Blutgefäßes innerhalb des Stents und auch an den Stentenden verhindern.
[0057] Bei allen untersuchten Re-188 markierten Stents, sind weder eine in-stent Restenose noch Randeffekte zu beobachten.		
Patentansprüche	60	
1. Radioaktive Stents, beschichtet mit radioaktiven Isotopen, welche β-Strahlung mit einer Reichweite von mindestens 10 mm und einer Energie größer als 2 MeV abgeben.	65	
2. Radioaktive Stents, beschichtet mit radioaktiven Isotopen mit einer Halbwertszeit von weniger als 91 Stunden.		